

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :  A23J 3/10, A23L 1/305		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/08946</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Februar 2000 (24.02.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05877</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1999 (11.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 36 338.9 11. August 1998 (11.08.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186, NL-2712 HM Zoetermeer (NL).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SAWATZKI, Günther [DE/DE]; Ricarda-Huch-Strasse 13, D-35516 Münzenberg (DE). GEORGI, Gilda [DE/DE]; Plantation Nr. 24, D-61381 Friedrichsdorf (DE). BÖHM, Günther [DE/DE]; Haselheck 1, D-61209 Echzell (DE).</p> <p>(74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Jaeger und Köster, Pippinplatz 4a, D-82131 Gauting b. München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, US, VN, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: PROTEIN COMPONENT FOR DIETETIC FOOD</p> <p>(54) Bezeichnung: PROTEINKOMPONENTE FÜR DIÄTETISCHE NAHRUNGSMITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a protein component that contains proteins usually used in the food production, wherein at least 20 wt. % of these proteins have at least one phosphate residue covalently linked to the protein. An amount of between 50 and 100 wt. % of the proteins having at least one covalently linked phosphate residue has been submitted to a dephosphorylation reaction during which between 20 and 100 wt. % of the covalently linked phosphate residue have been removed. This invention also relates to the use of this protein component for treating adult and young patients as well as infants or children of tender age affected by disorders of the gastric-intestinal motility, or even patients susceptible to be affected by reflux.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Proteinkomponente auf Basis üblicher, für die Herstellung von Nahrungen eingesetzter Proteine, von denen mindestens 20 Gew.-% mindestens einen Phosphatrest aufweisen, der kovalent an das Protein gebunden ist, wobei 50 bis 100 Gew.-% der Proteine, die mindestens einen kovalent gebundenen Phosphatrest aufweisen, einer Dephosphorylierungsreaktion unterworfen wurden, bei der 20 bis 100 % der kovalent gebundenen Phosphatreste entfernt wurden, zur Behandlung von Erwachsenen und jugendlichen Patienten sowie Säuglingen und Kleinkindern mit gestörter gastrointestinaler Motilität und von refluxgefährdeten Patienten.</p>			

### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		

## Proteinkomponente für diätetische Nahrungsmittel

### Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Proteinkomponente für diätetische Nahrungsmittel auf Basis üblicher, für die Herstellung von Nahrungen eingesetzter Proteine zur Behandlung von Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität und von refluxgefährdeten Patienten und ein diese Proteine enthaltendes Nahrungsmittel.

Die verzögerte Magenentleerung nach einer Mahlzeit ist ein Leitsymptom bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität. Eine der wichtigsten Konsequenzen einer verzögerten Magenentleerung ist der Rücktransport von Mageninhalt in die Speiseröhre, der sogenannte gastroösophageale Reflux (im folgenden Reflux). Die Folgen sind zum einen eine Schädigung der Schleimhaut der Speiseröhre durch die Magensäure und die Enzyme des Magensaftes, was bei häufigem Auftreten zu einer entzündlichen Veränderung der Speiseröhre, der sogenannten gastroösophagealen Refluxkrankheit führt. Eine andere Folge kann Erbrechen sein. Letzteres bedeutet besonders bei schwer kranken Patienten die Gefahr einer Aspiration von Mageninhalt in die Lunge als schwere Komplikation.

Die Ursachen für Reflux sind vielgestaltig. Häufig sind sie in der Säuglingszeit ein Ausdruck entwicklungsbedingter Unreife der motorischen Koordination des Gastrointestinaltraktes. Generell kann bei allen schweren Erkrankungen, die mit Störungen der Bewußtseinslage oder mit Blutdruckabfall einhergehen, ein Reflux auftreten. Dies ist auch der Fall, wenn durch Medikamente die Bewußtseinslage beeinflusst wird, wie z. B. bei der Narkose. Eine weitere große Gruppe, bei denen ein Reflux beobachtet wird, sind Patienten mit gestörter Hirnfunktion.

Neben der medikamentösen Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität vor allem durch Medikamente, die das vegetative Nervensystem

- beeinflussen, werden bei der diätetischen Behandlung traditionell zwei Wege verfolgt. Der gebräuchlichste Weg ist die Andickung der Nahrung mit Galactomananen (im Regelfalle aus Johannisbrotkernen). Das diätetische Prinzip besteht darin, durch Andickung der Nahrung 5 praktisch „mechanisch“ einen Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre zu verhindern. Der andere Weg, besonders bei Patienten mit Gefährdung durch Aspiration angewandt, besteht darin, die Nahrung extrem dünnflüssig zu machen, um eine rasche Magenpassage zu ermöglichen.
- 10 Beide Wege sind nicht optimal. Bei schwerkranken, erwachsenen Patienten wird diskutiert, daß die Fettresorption durch die Andickung mit Galactomananen möglicherweise gestört werden könnte. Der Nachteil der sehr dünnflüssigen Nahrungen liegt darin, daß sie Proteine nur in hydrolysiert Form oder in sehr geringen Konzentrationen anbieten 15 können. Eine ausreichende Proteinversorgung ist somit durch solche Nahrungen nicht zu erreichen.
- Es ist auch schon bekannt, Proteine zu modifizieren und beispielsweise zumindest teilweise zu dephosphorylieren, um den Verdauungsablauf zu verlangsamen (WO 97/05785).
- 20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen neuen Weg aufzuzeigen, wie Erwachsene und jugendliche Patienten sowie Säuglinge und Kleinkinder mit gestörter gastrointestinaler Motilität und refluxgefährdeten Patienten derart ernährt werden können, daß eine ausreichende Proteinversorgung sichergestellt wird und gleichzeitig der 25 Magen rasch und ohne Gefahr für einen Reflux von dem eingenommenen Nahrungsmittel passiert wird.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

- Als Ausgangsmaterial für die erfindungsgemäß verwendete Proteinkomponente, die auch als Protein Zusammensetzung bzw. 30 Proteinmischung bezeichnet werden kann, dienen übliche, für die Herstellung von Nahrungen bzw. Nahrungsmitteln eingesetzte Proteine

bzw. Proteinquellen. Dabei werden insbesondere in der Natur vorkommende Rohstoffe tierischen und pflanzlichen Ursprungs eingesetzt. Die zum Einsatz gebrachten Proteine können dabei beliebiger Art sein.

- 5 Mindestens 20 Gew.-% und somit 20 bis 100 Gew.-% der für die Herstellung dieser Proteinkomponente eingesetzten Proteine sind solche, die mindestens einen Phosphatrest aufweisen, der kovalent an das entsprechende Protein gebunden ist. Zweckmäßigerweise handelt es sich dabei um Kuhmilchproteine und von diesen wiederum um die  
10 Caseine. Die restlichen Proteine und somit 0 bis 80 Gew.-% sind solche, die "von Anfang an" und daher von Natur aus keine kovalent gebundene(n) Phosphat-gruppe(n) aufweisen.

Erfindungsgemäß werden nun 50 bis 100 Gew.-% der Proteine, die mindestens einen kovalent gebundenen Phosphatrest aufweisen, einer  
15 per se bekannten Dephosphorylierungsreaktion unterworfen, bei der 20 bis 100 % der kovalent gebundenen Phosphatreste abgespalten werden. Mit anderen Worten, der kovalent gebundene Phosphatgehalt derjenigen Proteine, die einer Dephosphorylierungsreaktion unterworfen wurden, wird um 20 bis 100 %, vorzugsweise um 20 bis 85 % verringert.

- 20 Die erfindungsgemäß eingesetzte Proteinkomponente ist somit aufgebaut aus  
a) 20 bis 100 Gew.-% Proteinen, die ursprünglich mindestens einen Phosphatrest aufweisen und von denen  
i) 50 bis 100 Gew.-% einer Dephosphorylierungsreaktion  
25 unterworfen wurden, bei der 20 bis 100 % der Phosphatreste entfernt wurden, und  
ii) 0 bis 50 Gew.-% keiner derartigen Dephosphorylierungs-reaktion unterworfen wurden,  
und  
30 b) 0 bis 80 Gew.-% Proteinen, die von Anfang an keinen Phosphatrest aufweisen.

Das Gewichtsverhältnis von Proteinen a) zu Proteinen b) beträgt dabei vorzugsweise 30 : 70 bis 50 : 50 und insbesondere ca. 40 : 60

Wenn im Rahmen der vorliegenden Unterlagen von einem Bereich die  
5 Rede ist, beispielsweise bei den oben genannten Bereichen von 20 bis 100 Gew.-%, 50 bis 100 Gew.-%, 0 bis 50 Gew.-% und 0 bis 20 Gew.-%, sowie bei den erläuterten Deposphorylierungsgraden von 20 bis 100 % bzw. 20 bis 85 %, dann sind damit alle dazwischenliegenden Einzelwerte, insbesondere die ganzzahligen Einzelwerte und auch alle  
10 davon umfaßten kleineren Bereiche offenbart. Zu den offenbarten Einzelwerten (in % bzw. Gew.-%) gehören somit beispielsweise 1, 2, 3, 4, 5..., 9..., 13..., 17, 18..., 21, 22, 23, 24, 25, 26..., 31, 32, 33..., 38, 39, 40, 41..., 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55..., 68, 69, 70, 71..., 78..., 83, 84..., 88, 89, 90, 91..., 95, 96, 97, 98 und 99. Umfaßte Bereiche sind  
15 beispielsweise 20 bis 40, 30 bis 50, 40 bis 85, 45 bis 75, 50 bis 85, 40 bis 75 , 50 bis 85, 55 bis 90 usw. Diese Bereiche sind nur beispielhaft aufgeführt.

Die erfindungsgemäß eingesetzte Proteinkomponente kann als solche und somit als alleiniger Bestandteil oder Proteinbestandteil an einen  
20 Patienten verabreicht werden, beispielsweise in Form einer Sondennahrung. Zweckmäßigerweise wird die erfindungsgemäß Proteinkomponente jedoch noch mit den anderen üblichen Bestandteilen einer Nahrung und insbesondere eines fertigen Nahrungsmittels vermengt und dann in einer einem Nahrungsmittel einverleibten Form an  
25 einen Patienten verabreicht. Die erfindungsgemäß Proteinkomponente kann dabei den alleinigen Proteinbestandteil einer solchen Nahrung ausmachen oder auch noch mit weiteren Proteinkomponenten vermischt werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzte Proteinkomponente kann dabei in  
30 einer solchen Form eingesetzt werden, daß sie außer der Deposphorylierung keiner weiteren Behandlung unterworfen wird.

Allerdings kann die Proteinkomponente auch vor oder nach der Dephosphorylierung einer per se bekannten weiteren Behandlung unterworfen werden.

Der Erfindung liegt nun die überraschende Erkenntnis zu Grunde, daß  
5 durch eine graduelle enzymatische Dephosphorylierung der eingesetzten Proteinquelle mit einem Dephosphorylierungsgrad von 20 bis maximal 100 % und insbesondere von 20 bis 85 % sowie gegebenfalls durch die Mischung dieser dephosphorylierten Proteine mit Phosphatresten aufweisenden, nicht dephosphorylierten Proteinen und/oder mit von  
10 Natur aus keine Phosphatreste bzw. Phosphatgruppen aufweisenden Proteinen die Magenentleerung gezielt gesteuert werden kann. Durch eine entsprechende schnellere Entleerung des Magens wird wiederum der Reflux deutlich reduziert. Durch gezielte Steuerung des Grades der  
15 Dephosphorylierung hat man zudem die Möglichkeit, auf die unterschiedlichen Störungen der gastrointestinalen Motilität spezifisch zu reagieren

Zur Herstellung von Säuglingsnahrungen und Sondennahrungen werden als Proteinquelle üblicherweise Kuhmilchproteine eingesetzt. Diese Kuhmilchproteine bestehen aus Caseinen und Molkenproteinen. Die  
20 Caseine unterscheiden sich von den Molkenproteinen vor allem dadurch, daß sie im sauren Milieu (pH kleiner 4,8) koagulieren, sich zu größeren Aggregaten zusammenlagern und sich in Flüssigkeiten absetzen. Die im Überstand verbleibenden Proteine sind die Molkenproteine.

Diese Koagulation findet auch im menschlichen Magen statt, der in  
25 Abhängigkeit vom Alter des Menschen einen pH-Wert von 2 - 4 aufweist. Die Art der Koagulation im Magen hängt ganz offensichtlich von der Struktur der Caseinmoleküle ab, die u.a. durch den kovalent gebundenen Phosphatgehalt bestimmt wird. Kuhmilchcaseine sind reich an kovalent gebundenem Phosphat.  
30 Vorzugsweise werden als Proteinquelle daher Caseine, insbesondere bovine Caseine eingesetzt.

- Die Dephosphorylierung kann chemisch oder enzymatisch erfolgen. Bei der chemischen Dephosphorylierung wird durch Hitzeeinwirkung (vorzugsweise 120 bis 140 °C) und/oder Erhöhung des pH-Wertes (vorzugsweise pH 10 bis 12) das kovalent gebundene Phosphat abgespalten. Der Nachteil bei dieser chemischen Modifizierung liegt darin, daß durch die hohen Temperaturen Peptidbindungen gespalten werden, d.h. das Casein teilweise hydrolysiert wird. Durch Erhöhung des pH-Wertes tritt eine Blockierung vor allem der ε-Aminogruppe des Lysins ein (Bildung von Lysinoalanin) was zu einer Verminderung der biologischen Wertigkeit des Proteins führt. Für die enzymatische Dephosphorylierung stehen die alkalische und die saure Phosphatase zur Verfügung. Die alkalische Phosphatase wird überwiegend aus biologischen Materialien wie Dünndarmmucosa, Leber, Niere, Blut und Mikroorganismen gewonnen. Diese Präparate haben häufig den Nachteil, daß sie nicht frei von Proteasen sind. Dies führt zur Teilhydrolyse des Caseins während der Dephosphorylierung. Deutlich besser geeignet ist z. B. die saure Phosphatase, die aus Kartoffeln gewonnen wird. Die Präparate sind proteasefrei und führen somit zu keinen Veränderungen des Caseins.
- Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, durch gezielte enzymatische Dephosphorylierung von bovinen Caseinen Proteine herzustellen, die als Basis für die Produktion von Nahrungen für reflux-gefährdete Personen (Säuglinge, Kinder, Patienten mit speziellen Krankheitsbildern) dienen können. Da die Aminosäurezusammensetzung der Caseine bei entsprechender Durchführung der Dephosphorylierung unverändert bleibt, verändert sich ihr nutritiver Wert nicht und sie können darum in gleicher Quantität wie herkömmliche Caseine eingesetzt werden.
- Die entsprechend dephosphorylierten Proteine, vorzugsweise Casein, kann alleine oder als Baustein für beliebige Proteinmischungen eingesetzt werden. In den Proteinmischungen können neben den partiell dephosphorylierten Proteinen, vorzugsweise auf Basis von Caseinen,

auch andere Proteine, z. B. Molkenproteine, Sojaproteine oder andere Proteine pflanzlicher oder tierischer Herkunft enthalten sein. Die Mischungen richten sich nach den Anforderungen der jeweiligen Zielgruppen (Säuglinge, Kleinkinder, Erwachsene, spezielle Patienten).

- 5 Im folgenden sind zwei Beispiele für die gezielte Dephosphorylierung von bovinem Casein aufgeführt.

## Beispiel 1

Bovines Natrium-Caseinat (3 % ige Lösung) wird mit saurer Phosphatase aus der Kartoffel (10 U/g Casein) zwei Stunden bei 45 °C inkubiert. Die dabei erzielte Phosphatabspaltung beträgt 58,5 %. Das

5 dephosphorylierte Casein wird mit Molkenproteinen (Casein-Molkenproteinverhältnis 40:60) und den für eine Säuglingsmilchnahrung üblichen Bestandteilen gemischt. Die Aminosäurezusammensetzung der Proteinmischung ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Aminosäurezusammensetzung der Proteinmischung für eine  
10 Säuglingsanfangsnahrung mit dephosphoryliertem Casein und  
Molkenproteinen (40:60)

	Aminosäure	g/100 g Aminosäuren
	Asp	8,9
	Glu	18,3
15	Ser	5,2
	His	2,4
	Gly	1,9
	Thr	5,7
	Arg	2,7
20		
	Ala	4,1
	Tyr	3,1
	Val	6,0
	Met	2,5
25	Ile	5,8
	Phe	4,0
	Leu	9,7
	Lys	8,5
	Pro	8,1
30	Cys	1,5
	Trp	1,6

## Beispiel 2

Bovines Kalium-Caseinat (5 % ige Lösung) wird mit saurer Phosphatase aus der Kartoffel (5 U/g Casein) eine Stunde bei 45 °C inkubiert. Die 5 dabei erzielte Phosphatabspaltung beträgt 28,2 %. Dieses dephosphorylierte Casein wird ohne Zusatz weiterer Proteine für die Herstellung einer typischen Sondennahrung bei leicht reduzierter gastrointestinaler Motilität verwendet. Die Aminosäurenzusammensetzung entspricht der des handelsüblichen Kalium-10 Caseinates.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung einer Proteinkomponente auf Basis üblicher, für die Herstellung von Nahrungen eingesetzter Proteine, von denen mindestens 20 Gew.-% mindestens einen Phosphatrest aufweisen, der kovalent an das Protein gebunden ist, wobei 50 bis 100 Gew.-% der Proteine, die mindestens einen kovalent gebundenen Phosphatrest aufweisen, einer Dephosphorylierungsreaktion unterworfen wurden, bei der 20 bis 100 % der kovalent gebundenen Phosphatreste entfernt wurden, für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten sowie Säuglingen und Kleinkindern mit gestörter gastrointestinaler Motilität und/oder von refluxgefährdeten Patienten
2. Verwendung nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß 20 bis 85 % der kovalent gebundenen Phosphatreste durch Dephosphorylierung entfernt sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß für die Dephosphorylierung Enzyme der Klasse Phosphatase benutzt wurden.
4. Verwendung nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß für die enzymatische Dephosphorylierung saure Phosphatasen benutzt wurden.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß es sich bei den der Dephosphorylierung unterworfenen Proteinen um Caseine, insbesondere bovine Caseine, handelt.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis a) : b) 30 : 70 bis 50 : 50 beträgt, wobei
  - 5 a) die Summe derjenigen Proteine bedeutet, die
    - i) kovalent gebundene Phosphatreste tragen und keiner Dephosphorylierung unterworfen wurden, und
    - ii) einer Dephosphorylierung unterworfen wurden, und
  - 10 b) die Summe derjenigen Proteine bedeutet, die von Anfang an keine Phosphatreste aufweisen.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis a) : b) ca. 40 : 60 beträgt.
- 15 8. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Proteinkomponente einem Nahrungsmittel einverleibt ist oder die gesamte Proteinkomponente dieses Nahrungsmittels darstellt.
- 20 9. Nahrungsmittel enthaltend eine Proteinkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 7 für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten sowie Säuglingen und Kleinkindern mit gestörter gastrointestinaler Motilität und/oder von refluxgefährdeten Patienten.
- 25 10. Nahrungsmittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Babynahrung handelt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	lational Application No
PCT/EP 99/05877	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A23J3/10 A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
--------------------

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23J A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 05785 A (MILUPA GMBH & CO KG) 20 February 1997 (1997-02-20) cited in the application page 5, line 28 -page 6, line 3; claims; example 2	9,10
A	US 5 068 118 A (STRANDHOLM JOHN J) 26 November 1991 (1991-11-26) column 3, line 35 - line 55; example I	1-8
X		9
A		1-8
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the Invention

"X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

17 December 1999

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Saunders, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 99/05877

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 11, 11 September 1989 (1989-09-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 95808, E. LI-CHAN, S. NAKAN: "Enzymic dephosphorylation of bovine casein to improve acid clotting properties and digestibility for infant formula" XP002017623 abstract &amp; JOURNAL OF DAIRY RESEARCH, vol. 56, no. 3, 1989, pages 381-390,</p>	1,3-5, 7-10
A	<p>DATABASE FSTA 'Online' INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE HEKKEN D L VAN ET AL: "Functional properties of dephosphorylated bovine whole casein." Database accession no. 94-1-02-p0022 XP002126135 abstract &amp; JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, vol. 76, no. 11, 1993, pages 3384-3391, E. Reg. Res. Cent., USDA, ARS, Philadelphia, PA 19118, USA</p>	1,2,5,8, 9
A	<p>DATABASE FSTA 'Online' INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE MEISEL H ET AL: "Casein-gebundener Phosphor und der Gehalt an freien Aminosäuren in unterschiedlich wärmbehandelter Milch." Database accession no. 96-1-06-p0082 XP002126136 abstract &amp; KIELER MILCHWIRTSCHAFTLICHE FORSCHUNGSBERICHTE, vol. 47, no. 4, 1995, pages 289-295, Inst. für Chemie &amp; Physik der Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel, Germany</p>	1,5,8,9
A	<p>EP 0 745 330 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 4 December 1996 (1996-12-04) abstract</p>	1,9,10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05877

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9705785	A	20-02-1997		EP 0844830 A		03-06-1998
				JP 11510390 T		14-09-1999
US 5068118	A	26-11-1991	MX	9100383 A		01-01-1993
EP 0745330	A	04-12-1996	AT	171846 T		15-10-1998
			BR	9602558 A		22-04-1998
			CA	2177229 A		02-12-1996
			CZ	9601497 A		11-12-1996
			DE	69600745 D		12-11-1998
			DE	69600745 T		06-05-1999
			DE	745330 T		15-05-1997
			EP	0846422 A		10-06-1998
			ES	2094716 T		01-02-1997
			GR	97300004 T		28-02-1997
			PL	314546 A		09-12-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/05877

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A23J3/10 A23L1/305		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) <b>IPK 7 A23J A23L</b>		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 05785 A (MILUPA GMBH & CO KG) 20. Februar 1997 (1997-02-20) in der Anmeldung erwähnt	9,10
A	Seite 5, Zeile 28 - Seite 6, Zeile 3; Ansprüche; Beispiel 2	1-8
X	US 5 068 118 A (STRANDHOLM JOHN J) 26. November 1991 (1991-11-26)	9
A	Spalte 3, Zeile 35 - Zeile 55; Beispiel I	1-8
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p><sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		
<input checked="" type="checkbox"/> Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche  <b>17. Dezember 1999</b>		Abschlußdatum des Internationalen Recherchenberichts  <b>11/01/2000</b>
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Saunders, T</b>

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05877

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 11, 11. September 1989 (1989-09-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 95808, E. LI-CHAN, S. NAKAN: "Enzymic dephosphorylation of bovine casein to improve acid clotting properties and digestibility for infant formula" XP002017623 Zusammenfassung & JOURNAL OF DAIRY RESEARCH, Bd. 56, Nr. 3, 1989, Seiten 381-390,	1,3-5, 7-10
A	DATABASE FSTA 'Online! INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE HEKKEN D L VAN ET AL: "Functional properties of dephosphorylated bovine whole casein." Database accession no. 94-1-02-p0022 XP002126135 Zusammenfassung & JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, Bd. 76, Nr. 11, 1993, Seiten 3384-3391, E. Reg. Res. Cent., USDA, ARS, Philadelphia, PA 19118, USA	1,2,5,8, 9
A	DATABASE FSTA 'Online! INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANFURT/MAIN, DE MEISEL H ET AL: "Casein-gebundener Phosphor und der Gehalt an freien Aminosäuren in unterschiedlich wärmbehandelter Milch." Database accession no. 96-1-06-p0082 XP002126136 Zusammenfassung & KIELER MILCHWIRTSCHAFTLICHE FORSCHUNGSBERICHTE, Bd. 47, Nr. 4, 1995, Seiten 289-295, Inst. für Chemie & Physik der Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel, Germany	1,5,8,9
A	EP 0 745 330 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 4. Dezember 1996 (1996-12-04) Zusammenfassung	1,9,10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte	onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05877	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9705785 A	20-02-1997	EP	0844830 A	03-06-1998
		JP	11510390 T	14-09-1999
US 5068118 A	26-11-1991	MX	9100383 A	01-01-1993
EP 0745330 A	04-12-1996	AT	171846 T	15-10-1998
		BR	9602558 A	22-04-1998
		CA	2177229 A	02-12-1996
		CZ	9601497 A	11-12-1996
		DE	69600745 D	12-11-1998
		DE	69600745 T	06-05-1999
		DE	745330 T	15-05-1997
		EP	0846422 A	10-06-1998
		ES	2094716 T	01-02-1997
		GR	97300004 T	28-02-1997
		PL	314546 A	09-12-1996

